

**Durch Claisen-Kondensationen zugängliche
N,N-disubstituierte Säureamide als Modell-
substanzen für Insect-Repellents**

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ALFRED HOELLE

aus Grenzach/Baden (Deutschland)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1953

Durch Claisen-Kondensationen zugängliche
N,N-disubstituierte Säureamide als Modell-
substanzen für Insect-Repellents

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ALFRED HOELLE

aus Grenzach/Baden (Deutschland)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A.G.

1953

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Prof. Dr. *T. Reichstein* und P. D. Dr. *H. Dahn*.

Basel, den 1. Juli 1952.

Prof. Dr. *W. Kuhn*
Dekan.

Herrn *Alfred Hoelle* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 1. Juli 1952 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 1. Juli 1952 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

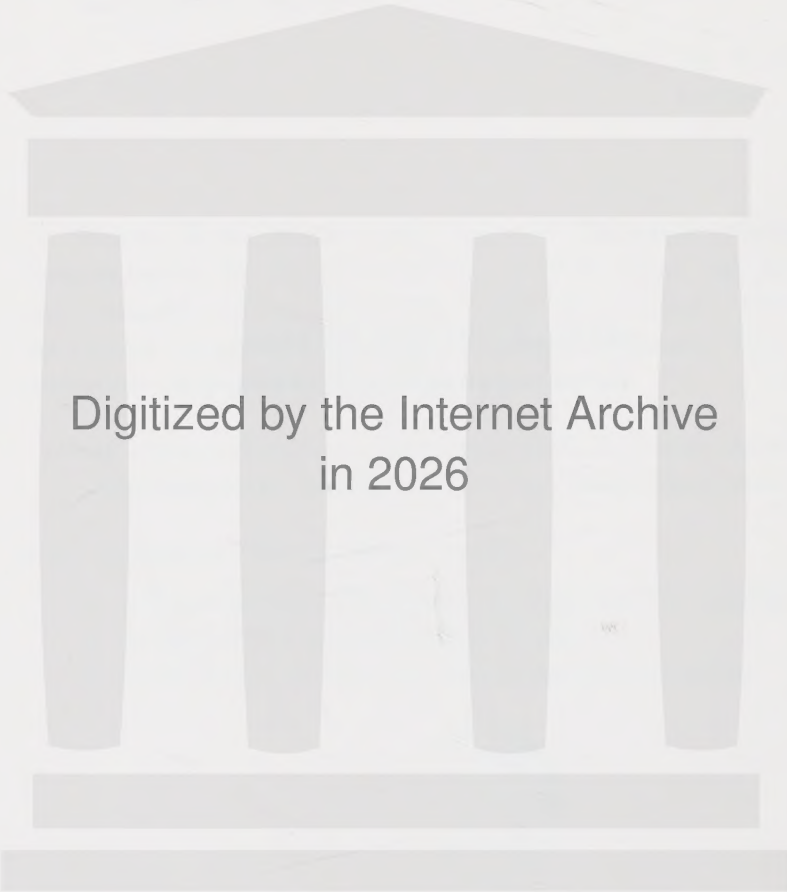
Durch Claisen-Kondensationen zugängliche N,N-disubstituierte Säureamide als Modellssubstanzen für Insect-Repellents

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



MEINER LIEBEN MUTTER
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507223_0053

Kondensationen von Acetessigsäure-diäthylamid mit Carbonylverbindungen.

Viele natürliche Abwehrstoffe, wie Antibiotika, Repellents, Antihelminthika, Insecticide, enthalten in ihrer Molekel als gemeinsames Merkmal eine aktive —C=C— Doppelbindung, deren Vorhandensein die Wirkung fördert, denn hydrierte Modelle wirken schwächer. Aus einer vergleichenden Zusammenstellung des Orlando-Institutes¹⁾ ergab sich, dass bei synthetischen Substanzen die Einfügung einer N-substituierten Amidgruppe die Wirksamkeit besonders stark erhöht. Diese Entwicklung ist auch aus zahlreichen Patenten zu ersehen²⁾. Eines der jüngsten Beispiele aus der Reihe der Naturstoffe, das „Scabrin“³⁾, zeigt beide Wirkgruppen in einer Molekel kombiniert und soll in der Wirkung die Pyrethrine übertreffen. Scabrin, das N-Isobutylamid eines Gemisches verschiedener Octadecapentaensäuren,

¹⁾ B. V. Travis, F. A. Morton, Howard A. Jones & J. H. Robinson, J. Econ. Entomol. **42**, 686 (1949).

²⁾ J. R. Geigy, AG., Schw. P. 267559—267580; weitere Lit. G. E. Utzinger, Angew. Chem. **63**, 430 (1951).

³⁾ M. Jacobson, Am. Soc. **73**, 100 (1951).

wird aus „*Heliopsis scabra Dunal*“ gewonnen und wirkt besonders gegen Hausfliegen (*Musca domestica*).

Die nachstehenden Versuche erfolgten in der Absicht, die Verwendungsmöglichkeit von Acetessigsäure-diäthylamid¹⁾ zur Herstellung ungesättigter Carbonsäurediäthylamide zu prüfen. Als einfaches Beispiel einer solchen Kondensation wurde zunächst das Verhalten des Acetessigsäure-diäthylamides (II) gegenüber Benzaldehyd unter dem Einfluss alkoholischer HCl untersucht. *Claisen*²⁾ kondensierte auf diese Weise Acetessigester mit Benzaldehyd und erhielt „Acetbenzalessigäther (III)“. Unsere Kondensation lieferte ein kristallisiertes α -Benzylidenderivat (IV) (Nadeln, Smp. 103°), welches in 2-n. Natronlauge unlöslich war. Somit lag das α -substituierte Produkt vor, denn das γ -Benzylidenderivat sollte sich in Lauge lösen. Die Substanz lieferte ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Smp. 245°).

*Merling & Welde*³⁾ kondensierten Aceton mit Acetessigester in kaltem, mit HCl gesättigtem Alkohol und konnten aus dem Reaktionsgemisch nur wenig α -Isopropylidenacetessigester (VI) isolieren. Eine analoge saure Kondensation mit einem α, β -ungesättigten Keton ist nicht bekannt, hingegen hat *Knoevenagel*⁴⁾ aus Acetessigester (I) und Mesityloxyd (V) mittels Natriumalkoholat ein alicyclisches Keton, das Isophoron (XI), erhalten, welches sich offensichtlich durch einen Ringschluss und folgende Ketonspaltung gebildet hatte. Derartige Additionen mit gleichzeitigem kondensierendem Ringschluss werden nach ihrem Entdecker „kondensierende *Michael*-Addition“ genannt. Die darin enthaltenen zwei Reaktionsstufen seien am vorliegenden und nachfolgenden Beispiel in Formeln zusammengefasst. Die erste Stufe, die Addition des Acetessigesters an die Doppelbindung des Mesityloxydes, verläuft reversibel, wobei das Gleichgewicht fast ganz auf Seiten der Ausgangsmaterialien liegt. Ein Additionsprodukt wie VII kann bei diesen Beispielen nicht gefasst werden, sondern nur ein Produkt, das durch Wasserabspaltung in zweiter Stufe ringgeschlossen wurde und gleichzeitig einer Ketonspaltung, z. B. zu XI, unterlag.

Auf gleiche Weise kondensierten *Welde & Skita*⁵⁾ Acetessigester (I) mit α -Isopropylidenacetessigester (VI) und erhielten ganz analog einen δ -Ketoester, den Isophoron-4-carbonsäureester (XII). Die δ -Stellung der Ketogruppe wurde von den genannten Autoren dadurch bewiesen, dass sie diesen mit Natrium und Alkohol zu 3 cis-trans-isomeren Paaren von Oxy Säuren XVI reduzierten, welche 3 kristallisierte beständige Lactone gaben. Die Oxy Säuren wurden

¹⁾ G. E. Utzinger, *Helv.* **35**, 1359 (1952).

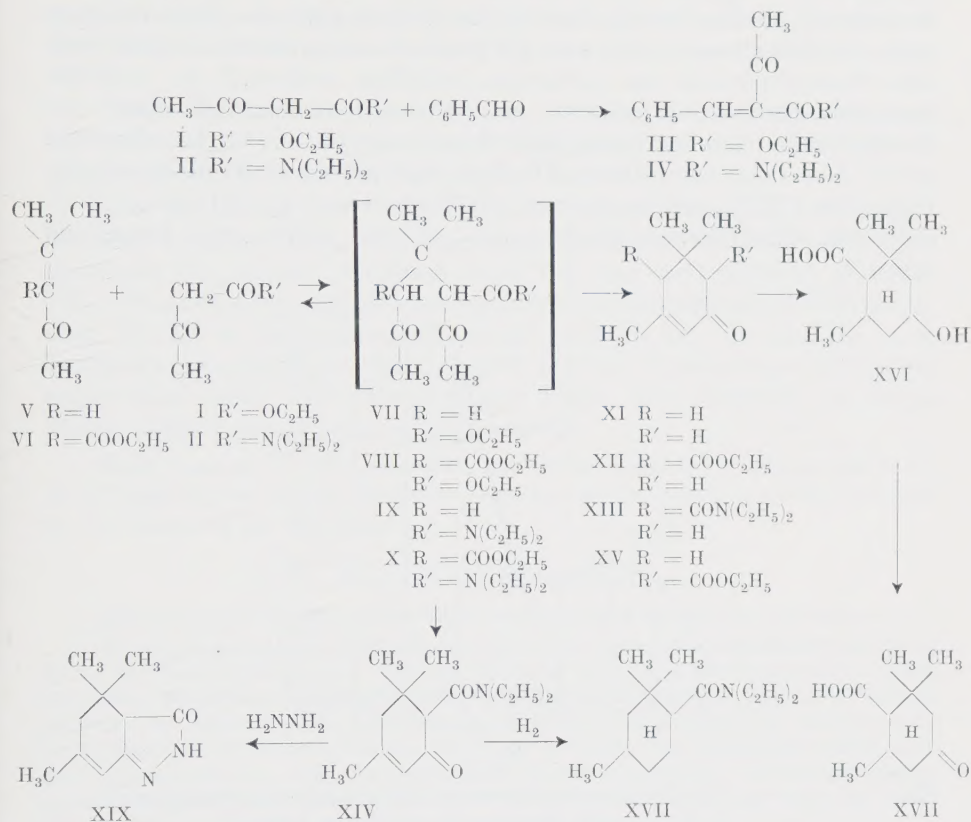
²⁾ L. Claisen, *A.* **218**, 177 (1883).

³⁾ G. Merling & R. Welde, *A.* **366**, 131 (1909).

⁴⁾ E. Knoevenagel, *A.* **297**, 185 (1897); *B.* **38**, 983 (1905); **39**, 3445 Anm. (1906).

⁵⁾ R. Welde & A. Skita, *B.* **38**, 979 (1905); (D.R.P. 148080 (1904)), vgl. G. Merling & R. Welde, *A.* **366**, 127 (1909).

ferner zu beständigen Ketosäuren XVII oxydiert, welche also nicht β -Ketosäuren sein konnten. In beiden Beispielen war die ursprünglich vorhandene, zur Ketogruppe β -ständige Estergruppe verseift und decarboxyliert worden.



Bei der Kondensation von Acetessigsäure-diäthylamid (II) und Mesityloxyd (V) mit Na-äthylat in absolutem Äthanol erhielten wir nur ein kristallisiertes Reaktionsprodukt der Formel $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$, dem, wie unten gezeigt wird, wahrscheinlich die Konstitution XIV zukommt. Das Amid XIV war somit bei der kondensierenden *Michael*-Addition gegen Verseifung und Decarboxylierung im Gegensatz zum entsprechenden Ester (XV) beständig. Der Stoff wurde in zwei verschiedenen Kristallmodifikationen erhalten, die sich jedoch ineinander überführen liessen. Beide gaben auch dasselbe 2,4-Dinitrophenylhydrazon und zeigten praktisch identische UV.-Absorptionsspektren (Fig. 1). Der Stoff war gegen 80-proz. H_2SO_4 bei 20° mehrere Tage beständig und wurde auch bei mehrstündigem Kochen mit alkoholischer Kalilauge nicht verseift. Bei der genannten Reaktion wäre die Bildung von 4,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-

(1)-diäthylamid (XIV) oder des Isomeren 2,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäure-(1)-diäthylamids (XIII) zu erwarten gewesen. Ersteres ist ein β -, letzteres ein δ -Ketosäurederivat. Zwischen diesen zwei Möglichkeiten sollte sich daher eine Entscheidung durch Reaktionen treffen lassen, wie sie für ähnlich gebaute Ester bekannt sind. W. Dieckmann¹⁾ hat aus β -Cyclohexanoncarbonsäureäthylester mit Phenylhydrazin ein Indazolon erhalten, während der δ -Cyclohexanoncarbonsäureäthylester mit Phenylhydrazin in einer der Fischer'schen Indolsynthese ähnlichen Reaktion ein Carbäzolderivat gab²⁾. Das neue alicyclische Diäthylamid lieferte mit Hydrazin ein Indazolon (XIX), stellte also ein β -Ketosäurederivat (XIV) dar. XIX reduziert Silberdiaminlösung schon in der Kälte wie Indazolon selbst³⁾.

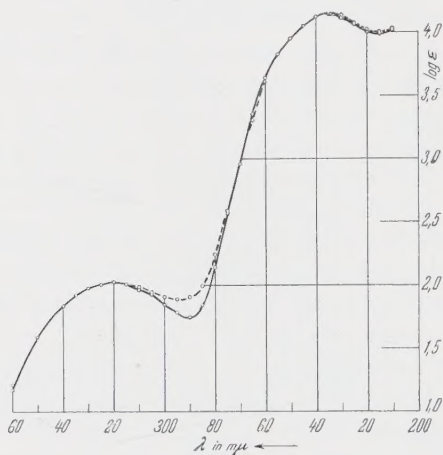


Fig. 1.

Kurve I. ——— 4,6,6-Trimethylcyclohexenon-(2)-carbonsäure-(1)-diäthylamid
 $C_{14}H_{23}O_2N$ (237,33), Smp. 56,5–57,5°, in Äthanol.

$c = 3,21 \cdot 10^{-3}, ^{-4}, ^{-5}$ Mol/Lit. $\log \epsilon_{\max} = 4,13$ bei 234 $m\mu$.
 $\log \epsilon_{\min} = 2,01$ bei 320 $m\mu$.

Kurve II ——— Gleiche Substanz, aber Modifikation mit Smp. 49°, in Äthanol.

$c = 2,68 \cdot 10^{-3}, ^{-4}, ^{-5}$ Mol/Lit. $\log \epsilon_{\max} = 4,15$ bei 234 $m\mu$.
 $\log \epsilon_{\min} = 2,02$ bei 320 $m\mu$.

Zur indirekten Bestätigung der β -Ketostruktur wurde der δ -Ketoester XII nochmals nach O. Jeger & G. Büchi⁴⁾ hergestellt, und es wurde versucht, diesen in das Indazolon oder ein Isomeres überzuführen. Erwartungsgemäss gelang es nicht, aus XII mit Hydrazin ein Indazolon zu erhalten. Auch die Überführung dieses δ -Keto-

¹⁾ W. Dieckmann, A. **317**, 102 (1901).

²⁾ H. W. Perkin jun., Soc. **85**, 418 (1904).

³⁾ E. Fischer, B. **13**, 682 (1880).

⁴⁾ O. Jeger & G. Büchi, Helv. **31**, 134 (1948).

säureestern mit Diäthylamin in das Diäthylamid XIII gelang nicht. Jedoch konnte das von *Jeger & Büchi* beschriebene 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XII erhalten werden.

Das neue Kondensationsprodukt wird daher als 4,6,6-Trimethylcyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-(1)-diäthylamid (XIV) bezeichnet und das Indazolon als 4,4,6-Trimethyl-4,5-dihydro-indazolon-(3) (XIX).

Beide Kristallisate von XIV sind in 2-n. Natronlauge unlöslich und geben in Alkohol gelöst mit FeCl_3 keine Färbung. α -Benzylacetessigsäure-diäthylamid verhält sich ebenso¹⁾.

Die Reduktion der Verbindung XIV nach *Clemmensen*²⁾ in alkoholischer Lösung mit amalgamiertem Zink lieferte ein wohlriechendes, farbloses Öl, dessen Analysenwerte für das perhydrierte Produkt 2,2,4-Trimethylcyclohexancarbonsäure-(1)-diäthylamid (XVIII) stimmen. XVIII in Tetrachlorkohlenstoff addiert kein Brom. Die Ausbeute an unverseiftem Diäthylamid bei der *Clemmensen*-Reduktion zeigt, dass diese Verbindung gegen Säure sehr resistent ist. Freie Säure konnte dabei nicht isoliert werden.

Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* sowie den Herren P.-D. Dr. *M. Brenner* und P.-D. Dr. *H. Dahn* danken wir für anregende Teilnahme an der Arbeit, sowie für ihre Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

α -Acetylzimtsäure-diäthylamid. In 50 cm³ absolutem Alkohol wurden bei 0° 15,5 g HCl-Gas eingeleitet, bei -10° eine Mischung von 24 g Acetessigsäure-diäthylamid und 5,32 g Benzaldehyd innerhalb 2 Std. zugetropft und eine weitere Std. bei 20° stehen gelassen. Der Alkohol wurde anschliessend im Vakuum abdestilliert und das Öl weiter bei 14 Torr auf 30° erwärmt, bis kein HCl mehr entwich³⁾. Der Rückstand kristallisierte nach Ätherzugabe bei -12° . Das Rohprodukt wurde zweimal aus viel heissem Wasser umkristallisiert und lieferte 3,5 g (28,5% d. Th.) farblose Kristalle vom Smp. 103–104°. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 0,01 Torr und 20° getrocknet.

4,875 mg Subst. gaben 13,100 mg CO_2 und 3,330 mg H_2O

6,158 mg Subst. gaben 0,321 cm³ N_2 (23°, 738 Torr)

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 73,44 H 7,80 N 5,71%

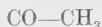
(245,31) Gef. „ 73,33 „ 7,64 „ 5,84%

2,4-Dinitrophenylhydrazon. 0,5 g α -Acetylzimtsäure-diäthylamid wurden mit einer filtrierten Lösung von 0,5 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 15 cm³ Alkohol und

¹⁾ *G. E. Utzinger*, *Helv.* **35**, 1359 (1952).

²⁾ *Organic Reactions I*, S. 155, Aufl. 1942.

³⁾ Die Kondensation führte primär wie beim α -Benzylidenacetessigester zu einem β -Chlorderivat, welches bei erhöhter Temperatur oder durch kurzes Erwärmen mit Diäthylamin auf 120° HCl abgab. Das Chlor wurde hier durch die Bildung von AgCl mit AgNO_3 -Lösung nachgewiesen:



2 cm³ konz. HCl 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisierten gelbbraune Nadeln. Aus Eisessig umkristallisiert, Smp. 245–246° (Zers.). Zur Analyse wurde 4 Std. bei 0,02 Torr und 100° getrocknet.

3,660 mg Subst. gaben 7,974 mg CO₂ und 1,810 mg H₂O

C₂₁H₂₃O₅N₅ (425,43) Ber. C 59,28 H 5,45% Gef. C 59,45 H 5,53%

Ein Versuch, Acetessigsäure-diäthylamid und Benzaldehyd mit Hilfe von Essigsäureanhydrid zu kondensieren, lieferte nach 16 Std. Stehen bei Zimmertemperatur sowie 10 Min. Erhitzen auf 90° nur Ausgangsmaterial zurück¹⁾.

4, 6, 6-Trimethyl-cyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-(1)-diäthylamid (XIV). 17 g Na wurden in 1000 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit einem Gemisch von 52 g frisch destilliertem Acetessigsäurediäthylamid und 35 g Mesityloxyd versetzt. Die Mischung blieb 10 Tage verschlossen bei 20° im Dunkeln stehen und wurde anschließend noch 30 Min. unter Rückfluss gekocht, hierauf unter Atmosphärendruck und zuletzt im Vakuum von Alkohol befreit. Der ölige, rote Rückstand wurde bei 0° mit Äther versetzt und auf Eis gegossen. Die Schichten wurden getrennt, die Extraktion in weiteren 2 Scheidetrichtern wiederholt und die Extrakte mit insgesamt 250 cm³ 2-n. HCl und 100 cm³ H₂O gewaschen. Aus der wässrigen alkalischen Reaktionslösung konnten 23,8 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Die Ätherauszüge wurden dann vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet, der Äther abdestilliert und das verbliebene gelbbraune Öl bei 0,1 Torr destilliert, wobei 30 g 4, 6, 6-Trimethyl-cyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-(1)-diäthylamid bei 125–136° als schwachgelbes Öl übergingen. Das Öl wurde beim Kühlen auf –10° und Reiben fest. Bei mehrmaligem schnellem Umkristallisieren aus Petroläther durch Anreiben bei –12° entstanden farblose Nadeln mit Smp. 48–49°. Sie wurden 5 Std. bei 0,05 Torr und 20° getrocknet.

3,969 mg Subst. gaben 10,310 mg CO₂ und 3,410 mg H₂O

6,221 mg Subst. gaben 0,323 cm³ N₂ (24°, 737 Torr).

C₁₄H₂₃O₂N Ber. C 70,85 H 9,76 N 5,90%
(237,33) Gef. „ 70,89 „ 9,81 „ 5,79%

Diese Nadeln vom Smp. 48–49° wandelten sich beim Stehen in der Petrolätherlösung in farblose Würfel vom Smp. 56,5–57,5°. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 0,01 Torr und 20° getrocknet.

3,960 mg Subst. gaben 10,303 mg CO₂ und 3,400 mg H₂O

5,533 mg Subst. gaben 0,300 cm³ N₂ (23°, 724 Torr.)

C₁₄H₂₃O₂N Ber. C 70,85 H 9,76 N 5,90%
(237,33) Gef. „ 71,00 „ 9,61 „ 5,96%

Die Kristalle vom Smp. 48–49° sind jedoch in trockenem Zustand beständig. Gesamtausbeute an Kristallen 26 g (61% d. Th.).

Verseifungsversuch: 2 g 4, 6, 6-Trimethyl-cyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-(1)-diäthylamid (XIV) (Smp. 57°) wurden mit 10 cm³ konz. H₂SO₄ versetzt und nach Auflösung der Kristalle bei –12° noch ca. 3 cm³ Eis zugefügt. Die Lösung wurde 5 Tage verschlossen stehengelassen, dann mit Eis verdünnt, mit 2-n. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und 3 mal mit je 50 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 1,9 g Öl, das aus Petroläther 1,8 g Kristalle (Ausgangsmaterial) lieferte; Smp. und Misch-Smp. 55–57°.

2, 4-Dinitrophenylhydrazon: 0,5 g XIV wurden mit einer filtrierten Lösung von 0,5 g 2, 4-Dinitrophenylhydrazin in 14 cm³ Äthanol und 2 cm³ konz. HCl 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das 2, 4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte beim Abkühlen in roten Nadeln. Einmal aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 194–195°. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 0,05 Torr und 100° getrocknet.

3,860 mg Subst. gaben 8,120 mg CO₂ und 2,230 mg H₂O

C₂₀H₂₇O₅N₅ (417,46) Ber. C 57,54 H 6,52% Gef. C 57,41 H 6,46%

¹⁾ Weitere Versuche siehe Diss. A. Hoelle, Basel 1952.

Semicarbazon: 5 g Semicarbazidhydrochlorid wurden mit 7,5 g Natriumacetat zu einem Brei verrieben, von dem entstandenen NaCl abgesaugt und mit 7 cm³ Äthanol nachgewaschen. Zu dieser Lösung wurden 5 g XIV gegeben und 15 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 4 cm³ H₂O zur abgekühlten Lösung kristallisierte das Semicarbazon in gut ausgebildeten farblosen Kristallen. Es wurde dreimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert, Smp. 203—205° (Zers.). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 0,1 Torr und 20° getrocknet.

3,703 mg Subst. gaben 8,302 mg CO₂ und 2,952 mg H₂O

C₁₅H₂₆O₂N₄ (294,39) Ber. C 61,19 H 8,90% Gef. C 61,18 H 8,92%

4,4,6-Trimethyl-4,5-dihydro-indazol-3 (XIX): 3,8 g XIV wurden mit 3 g KOH und 2,1 g Hydrazinhydrat (85-proz.) in 21 g Diäthylenglykolmonoäthylather durch Erwärmen auf Siedetemperatur gelöst und 90 Min. unter Rückfluss gekocht (Sdp. 136°). Nachher wurden überschüssiges Hydrazinhydrat und Wasser bei 210° Badtemperatur abdestilliert. Dabei destillierte zuerst Diäthylamin (Sdp. 57°). Hierauf wurde abgekühlt, mit 25 cm³ H₂O und tropfenweise unter Kühlung mit 15 cm³ 6-n. HCl versetzt. Die saure Lösung wurde dreimal mit zusammen 140 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden anschliessend mit insgesamt 20 cm³ 2-n. Sodalösung extrahiert (aus dieser wurden nach Ansäuern 0,8 g angenehm riechendes rotes Öl gewonnen) und mit 10 cm³ H₂O gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Rückstand 1,1 g rotes Öl.

Die salzsaure wässrige Lösung wurde mit Soda neutralisiert und erneut fünfmal mit insgesamt 200 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Rückstand 1,6 g bräunliches Kristallpulver. Dieses wurde dreimal aus Essigester umkristallisiert und lieferte farblose Nadeln, Smp. 196° (Zers. ab 174°). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 0,1 Torr und 100° getrocknet.

3,630 mg Subst. gaben 8,930 mg CO₂ und 2,530 mg H₂O

2,487 mg Subst. gaben 0,339 cm³ N₂ (22°, 747 Torr)

C₁₀H₁₁ON₂ Ber. C 67,38 H 7,92 N 15,72%
(178,23) Gef. „ 67,13 „ 7,80 „ 15,50%

Die Substanz reduzierte bei 20° alkalische Silberdiamminlösung.

2,2,4-Trimethyl-cyclohexancarbonsäure-(1)-diäthylamid (XVIII): Ein Gemisch von 10 g Zinkstaub, 1 g HgCl₂, 12,5 cm³ H₂O, 0,5 cm³ konz. HCl wurde 5 Min. geschüttelt und die wässrige Lösung dekantiert. Dann wurden 2,5 g XIV in 14 cm³ Äthanol zugegeben und anschliessend 14 cm³ konz. HCl. Das Gemisch wurde 11 Std. unter Rückfluss gekocht und dabei mit weiteren 14 cm³ konz. HCl portionenweise versetzt. Dann wurde der Alkohol abdestilliert und die verbleibende Lösung mit insgesamt 150 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden dreimal mit je 30 cm³ 2-n. KHCO₃-Lösung und dann mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand destillierte bei 0,1 Torr ohne Vor- und Nachlauf bei 92,5—93° (1,1 g). Im Kolben blieb als Rückstand trotz Erhöhen der Badtemperatur auf 210° ein gelbes, dickes Öl. Das Destillat war ein farbloses, stark duftendes Öl, das eine Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff nicht entfärbte.

4,353 mg Subst. gaben 11,916 mg CO₂ und 4,717 mg H₂O

6,124 mg Subst. gaben 0,346 cm³ N₂ (25°, 737 Torr)

C₁₄H₂₇ON Ber. C 74,61 H 12,18 N 6,22%
(225,37) Gef. „ 74,70 „ 12,13 „ 6,28%

Versuch zur Herstellung von 2,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäure-(1)-diäthylamid (XIII). 7 g Diäthylamin und 16,3 g XII wurden 3 Tage unter Rückfluss gekocht und anschliessend destilliert. Dabei wurde XII fast quantitativ zurückgewonnen. Das Produkt war N-frei und lieferte das 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 135°.

In einem zweiten Versuch wurde das Diäthylamin mit XII im Bombenrohr auf 145° erhitzt. Auch hier liessen sich nur die Ausgangsstoffe gewinnen.

Die Analysen wurden in unserem Mikrolabor (Leitung: E. Thommen) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden von Dr. P. Zoller aufgenommen.

Zusammenfassung.

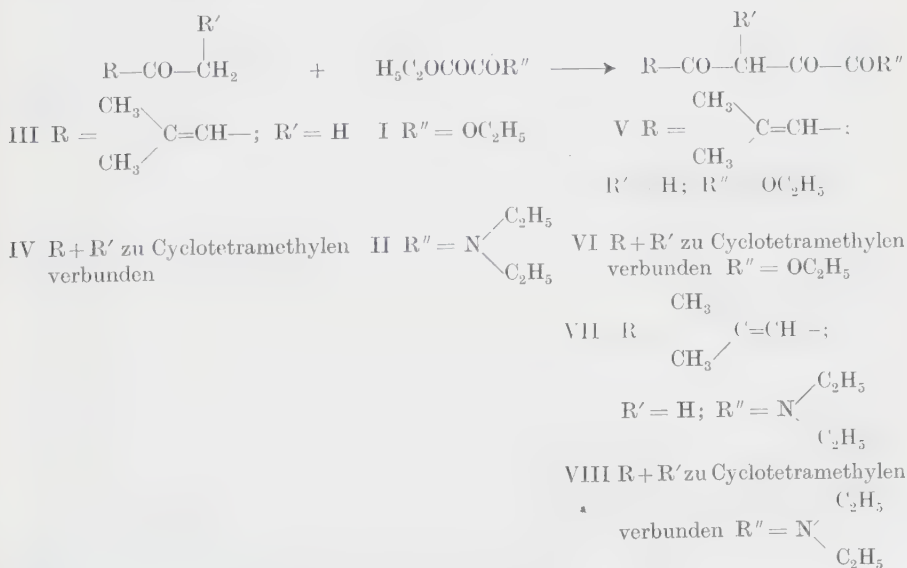
Acetessigsäure-diäthylamid gab bei der kondensierenden *Michael*-Addition mit Mesityloxyd 4,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-(1)-diäthylamid (XIV). Dieses reagierte mit Hydrazin zu 4,4,6-Trimethyl-4,5-dihydro-indazolon-(3) (XIX) und wurde durch Reduktion nach *Clemmensen* in 2,2,4-Trimethyl-cyclohexancarbonsäure-(1)-diäthylamid (XVIII) übergeführt.

Kondensationen mit N,N-Diäthylloxamidsäureester

Wie die β -Ketosäureester¹⁾ sind auch Oxalester befähigt, eine Alkoxygruppe gegen eine Diäthylaminogruppe zu vertauschen. Aus Oxalsäure-diäthylester lässt sich so nach *Barré*²⁾ der Diäthylloxamid-säure-äthylester (II) gewinnen.

Der Ersatz der ersten Estergruppe benötigt jedoch schon dreitägiges Kochen der Komponenten unter Rückfluss, wogegen Acetessigester und Diäthylamin eine Stunde Reaktionszeit beanspruchen. Kürzlich wurde berichtet, dass der alicyclische Ester 2,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester mit Diäthylamin auch bei dreitägigem Erhitzen im Bombenrohr nicht merklich reagiert³⁾, wodurch die viel geringere Reaktionsfähigkeit des Diäthylamins gegenüber Ammoniak illustriert wird.

Der Diäthylloxamidsäureester lässt sich, wie nun gefunden wurde, durch Natrium mit Ketonen, unter Abspaltung der noch verbliebenen Äthoxygruppe als Alkohol, zu α,γ -Diketosäureamiden (VII und VIII) kondensieren. Diese Reaktion verläuft analog der *Claisen*-schen Esterkondensation⁴⁾.



¹⁾ G. E. Utzinger, *Helv.* **35**, 1359 (1952).

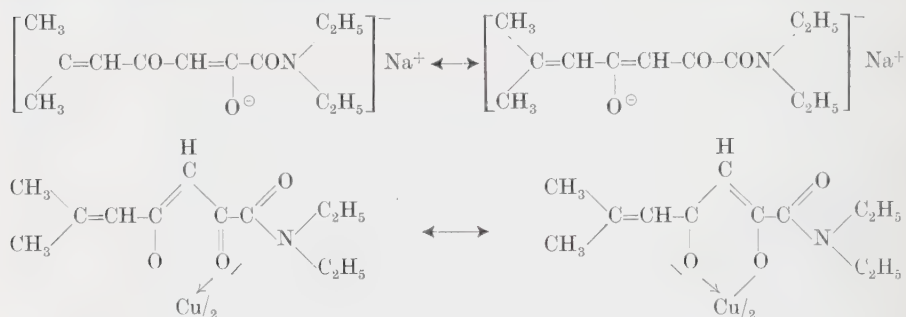
²⁾ Barré, *Ann. chim.* [10] **9**, 217 (1928).

³⁾ G. E. Utzinger & A. Hoelle, *Helv.* **35**, 1370 (1952).

⁴⁾ L. Claisen, *A.* **291**, 111 (1896).

Mit Mesityloxyd z. B. wurde ω, ω -Dimethyl-acryloyl-brenztraubensäure-diäthylamid (VII), mit Cyclohexanon: Cyclohexanon-(2')-yl-(1')-glyoxylsäure-diäthylamid (2', α -Dioxo-cyclohexyl-(1')-essigsäure-diäthylamid 2'-Oxo-cyclohexyl-(1')-glyoxylsäure-diäthylamid (VIII) gebildet.

Als β -Diketoderivate bilden die α, γ -Diketosäureester und α, γ -Diketosäureamide Salze mit einem kovalent aktiven Metall (z. B. Cu), in Toluol lösliche Chelate. Sowohl offene als auch chelatförmige Salze werden mesomer formuliert.



Die Konstitution der Oxalesterkondensationsprodukte hat zu weitläufigen Diskussionen Anlass gegeben, weil die Reaktionsprodukte in zwei isomeren Formen auftreten, nach *Claisen*¹⁾ α - und β -Form benannt, deren Gleichgewicht eine andere pH-Abhängigkeit zeigt, als dasjenige bei Keto-Enol-Tautomerie. Auch die refraktometrischen Daten²⁾, die Spektren und die katalytische Hydrierung³⁾ zeigen unterschiedliches Verhalten. Wie bei Keto-Enol-Tautomeren färbt jedoch nur eine Form alkoholische FeCl_3 -Lösung violett.

Die α -Form des Mesityloxyd-glyoxylsäure-äthylesters (V) bildet mit Phenylhydrazin ein Pyrazolderivat, die β -Form hingegen ein einfaches Phenylhydrazon. Cyclohexanon-(2)-glyoxylsäure-(1) liefert mit Hydrazinhydrat nur ein Pyrazol: 4,5,6,7-Tetrahydroindazol-3-carbonsäure⁴⁾.

*Dieckmann*⁵⁾ hat diese Befunde so gedeutet, dass in der β -Form des Mesityloxyd-glyoxylsäure-äthylesters die α -ständige Carbonylgruppe möglicherweise als cyclischer Enoläther (IX) vorliegt, so dass die β -Form als Dihydro- γ -pyranderivat zu formulieren wäre. Schon *Claisen*⁶⁾ hatte 1896 eine solche Möglichkeit angedeutet.

¹⁾ L. Claisen, A. **291**, 111 (1896).

²⁾ W. Dieckmann, B. **53**, 1772 (1920); **56**, 1527 (1923); vgl. R. P. Bell & S. M. Rybicka, Soc. **1947**, 24.

³⁾ W. Borsche & K. Thiele, B. **56**, 2132 (1923).

⁴⁾ K. v. Auwers, A. **453**, 232 (1927).

⁵⁾ W. Dieckmann, B. **53**, 1772 (1920); **56**, 1527 (1923).

⁶⁾ L. Claisen, A. **291**, 111 (1896).

hydrat, weil Hydrazin eine stärkere Base darstellt, geöffnet wurde, durch Phenylhydrazin jedoch nicht. Es ist ja bekannt, dass die beiden vermutlichen Dihydro- γ -pyronformen der α,γ -Diketosäure-äthyl- und -methylester sich mit 1-n. Natronlauge öffnen lassen, nicht aber durch kurze Behandlung mit 2-n. Sodalösung¹⁾.

Ein starker Unterschied besteht erwartungsgemäss auch im UV.-Spektrum, zwischen der α -Form und β -Form des Dimethylacryloyl-brenztraubensäureesters. Die labile α -Form (Smp. 21⁰, V) zeigt nach *Morton & Rogers*²⁾ ein Maximum bei 312 m μ (siehe Kurve V), die β -Form bei 283 m μ (siehe Kurve IX). Das ω,ω -Dimethyl-acryloyl-brenztraubensäure-diäthylamid zeigt zwei Maxima, von denen das höhere bei 330 m μ liegt, also noch etwas langwelliger als bei der α -Form des Esters (Fig. 1). Zwei Maxima zeigen auch die Salze des α -Esters V (Natriumsalz Va, Kupfersalz Vb). Die Maxima des Natriumsalzes finden sich auf der Tab. 1.

Das von *Claisen*¹⁾ beschriebene grasgrüne Hydrat des Kupfersalzes Vb konnte durch 5tägiges Stehenlassen über H₂SO₄ im Exsikkator in eine ockergrau gefärbte, wasserfreie Form (Smp. 166⁰) übergeführt werden³⁾. Beim Kupfersalz Vb einer Chelatverbindung interessierte uns der Einfluss des Kristallwassers auf die Chelatstruktur. Deshalb wurden von beiden Formen die UV.-Spektren aufgenommen. Die beiden Kurvenzüge zeigen praktisch den gleichen Verlauf:

$\lambda_{\max} = 350 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,21$) und $274 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,03$), Hydrat in Alkohol,

$\lambda_{\max} = 350 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,20$) und $272 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,05$), wasserfrei in Äther.

Das langwelligere Maximum fällt auch mit demjenigen des Natriumsalzes in Natriumalkoholat zusammen.

Die Lage der Maxima in Alkohol wird aus der Gegenüberstellung der analogen α,γ -Diketosäure- und β -Ketosäurederivate verständlich:

Tabelle 1.

ω,ω -Dimethyl-acryloyl-brenztraubensäure-	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$	Acetessigsäure-	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
diäthylamid (VII)	330 m μ	4,31	diäthylamid ⁴⁾	253 m μ	4,02
	250 m μ	3,74			in Äther
äthylester (V) ²⁾	312,5 m μ	4,15	äthylester ⁵⁾	246 m μ	3,28
α -Form					
Na-Salz der α -Form ²⁾	351,0 m μ	4,27	Na-Salz in Na-		
in Na-Alkoholat	245,7 m μ	3,96	Alkoholat ⁵⁾	270 m μ	4,73

Die Dihydro- γ -pyronformen haben ein Maximum um 283 m μ (siehe Fig. 1).

Die Unfähigkeit des ω,ω -Dimethyl-acryloyl-brenztraubensäure-diäthylamides (VII) mit Phenylhydrazin ein Pyrazolderivat zu

¹⁾ *L. Claisen*, A. **291**, 111 (1896).

²⁾ *R. A. Morton & E. R. Rogers*, Soc. **1926**, 713.

³⁾ Wir danken Herrn *A. Kaiser* für die Herstellung dieses Präparates.

⁴⁾ *G. E. Utzinger*, Helv. **35**, 1359 (1952).

⁵⁾ *P. Grossmann*, Z. physikal. Ch. **109**, 305 (1924).

bilden, darf angesichts der angenommenen Konstitution eines α,γ -Diketosäurederivates vielleicht auf sterische Hinderung zurückgeführt werden. Eine solche Möglichkeit zeigen die *Stuart*-Kalotten für das γ -Phenylhydrazon. Eine Ausweichreaktion, welche zum

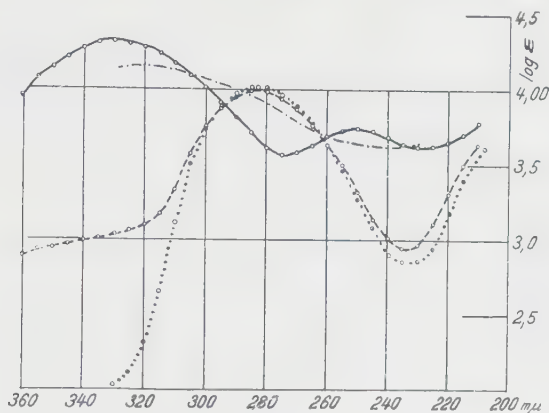
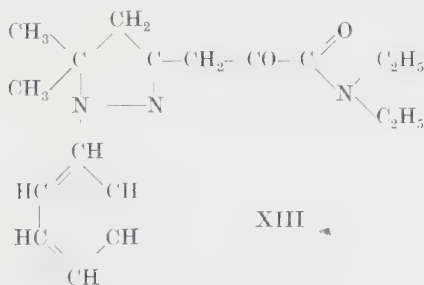


Fig. 1.

- Kurve VII — ω,ω -Dimethyl-acryloyl-brenztraubensäure-diäthylamid (VII), Smp. 60—61° ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$; 225,28), in Äthanol, $c = 8,59 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol/Lit., $\log \epsilon_{\max} = 4,31$ bei 330 $m\mu$ und 3,74 bei 250 $m\mu$.
- Kurve V — Mesityloxyd-glyoxylsäure-äthylester(V) (α -Form), Smp. 21° ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$; 198,21), in Äthanol nach *Morton & Rogers*¹⁾ (labile Form).
- Kurve IX Mesityloxyd-glyoxylsäure-äthylester (IX) (β -Form), Smp. 59—60° ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$; 198,21), in Äthanol, $c = 6,59 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol/Lit., $\log \epsilon_{\max} = 4,01$ bei 283 $m\mu$.
- Kurve IXa ----- Mesityloxyd-glyoxylsäure-n-butylester (IXa) (Indalon) ölig, vorwiegend β -Form ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$; 226,26), in Äthanol, $c = 4,47 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol/Lit., $\log \epsilon_{\max} = 4,00$ bei 283 $m\mu$ (siehe Seite 2059).

isomeren Pyrazolinderivat (XIII) führen konnte, wurde ebenfalls in Betracht gezogen, doch gab die Substanz die Pyrazolin-Reaktion von *Knorr*²⁾ mit Dichromat oder NaNO_2 und H_2SO_4 nicht.



Sowohl die α - als auch die γ -Carbonylgruppe des ω, ω -Dimethylacryloyl-brenztraubensäure-diäthylamides sollten befähigt sein, ein

¹⁾ *R. A. Morton & E. R. Rogers*, Soc. **1926**, 713.

²⁾ *L. Knorr*, B. **26**, 101 (1893).

Tabelle 2.

Test- nummer	Formel In allen Formeln C_2H_5 $\text{R} = \text{CON} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \end{array}$	Prozentzahl der nicht abgehaltenen Anaisen ¹⁾			Aedes aegypti, Prozentzahl		Toxizität auf Anaisen, abgerum- dete Pro- zentzahl	Kosmetische Eigenschaften, Bemerkungen	Schmelz- oder Siede- punkte
		1. Zählung	2. Zählung	3. Zählung	Stiche (Gesamtzahl Anflüge	Saugen (Gesamtzahl Anflüge			
45	$\begin{array}{c} \text{COCH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{R} \end{array}$	59	60	60	15	15	—	fast geruchlos	Smp. 60°
42	$\begin{array}{c} \text{COCH}_3 \\ \\ \text{CH}=\text{C}-\text{R} \end{array}$	27	35	26	69	69	—	geruchlos, kri- stallisiert auf Haut leicht aus	Smp. 104°
36	$\begin{array}{c} \text{COCH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{R} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	16	12	18	13,5	13,5	30	fast geruchlos	Kp. 158- 159°/0,2 Torr
41	$\begin{array}{c} \text{COCH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{R} \\ \quad \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \end{array}$	24	15	19	6	6	30	fast geruchlos	Smp. 49°
50 ³⁾	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R} \end{array}$	11	0	0	—	—	00	feiner, herber zimtarter Geruch	Kp. 187- 189°/ 14 Torr
38 ⁴⁾	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{CH}-\text{R} \end{array}$	8	10	13	—	—	00	Apfelmus- geruch, zieht auf der Haut	Smp. 39°
37	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}-\text{R} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}-\text{R} \end{array}$	0	0	—	—	—	50	Honiggeruch durch Haut leicht resor- bierbar	Smp. 57°
49	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}-\text{R} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}-\text{R} \end{array}$	—	—	—	—	—	—	stark duftend	Kp. 93°/ 0,1 Torr

46		—	—	—	—	—	—	—	—	fast geruchlos	Smp. 103-108°
48		0	14	—	—	—	—	—	80	anfangs geruchlos, am Licht instabil	Smp. 60-61°
51 ⁵⁾		0	3	—	—	—	—	—	80	aufdringlich herber Geruch	
41/37 18:7°		1	0	—	—	—	18,5	0	40		
41/49 18:7°		0	1	8 ²⁾	—	—	31	5,8	40		
41/48 18:7°		—	—	—	—	—	13	1,7			
41/46 18:7°		—	—	—	—	—	34	15	—		
41/51 18:7°		—	—	—	—	—	12	1,6	—		
52	ARITA Handelsprodukt, Zusammensetzung unverändert	21	13	—	—	—	—	—	80	stark duftend	

1) Von 10 mg Substanz in 25-proz. Lösung in Isopropanol auf halbes Hartfilter von 5 cm Durchmesser aufgetragen.

2) Nach 12 Stunden.

3) Unveröffentlicht, zugänglich aus 41, durch Abspaltung der Acetylgruppe mittels methanolischem KOH.

4) I. R. Geigy AG., Basel, D.P. Ann. p 38783 IVa/451 (1948).

5) Ford Kilgore Development Corp., A.P. 2138540 (1938).

Phenylhydrazon zu bilden. Für den nachfolgenden Ringschluss zum Pyrazolderivat ist am Modell das γ -Phenylhydrazon stärker behindert als das α -Phenylhydrazon. Da im Experiment nur ein Phenylhydrazon gefunden wurde und dieses sich nicht zum zugehörigen Pyrazolderivat cyclisieren liess, leitet es sich wahrscheinlich von der γ -Carbonylgruppe ab (XII).

Claisen¹⁾ erhielt aus Acetonoxalylsäureester mit Phenylhydrazin beide möglichen Pyrazolderivate nebeneinander, zur Hauptsache jedoch 1-Phenyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure-äthylester (α -Derivat). Die Annahme von W. Dieckmann²⁾, dass sich der Mesityloxyd-glyoxylsäure-äthylester ebenso verhalte, ist, vom elektronentheoretischen Standpunkt aus beurteilt, unmotiviert, da die beiden Substanzen sich durch den Einfluss des π -Elektronenpaares der C=O Doppelbindung des Mesityloxydes unterscheiden.

Zur Ergänzung der verschiedenen Befunde wurde auch noch festgestellt, dass die Dihydro- γ -pyronform des Mesityloxyd-glyoxylsäure-äthylesters (IX) mit Hydrazinhydrat das Hydrazon des 6,6-Dimethyl-5,6-dihydro- γ -pyron-1-carbonsäurehydrazides bildet. Ein Pyrazolderivat wurde nicht gefunden. Damit ist erstens die Unterscheidung der beiden isomeren Ester mit dem in diesem Falle zuverlässigeren Carbonylreagens bestätigt und zweitens das verschiedene Verhalten des Äthylesters und des Diäthylamides derselben δ, ϵ -ungesättigten α, γ -Diketosäure (V, IX und VII) bezüglich der Dihydro- γ -pyron-Ringisomerie auch mit einem chemischen Mittel gezeigt.

Die Cyclisierung zum Dihydro- γ -pyronderivat ist somit eine für α, γ -Diketosäure ester typische Reaktion, welche das α, γ -Diketosäure-diäthylamid nicht eingeht.

Von den verschiedenen „Mesityloxyd-glyoxylestern“ geben nur Methyl- und Äthylester kristallisierte definierte Dihydro- γ -pyronformen. n-Propyl-, n-Butyl- und Isoamylester sind monomer nur als Öle bekannt, α - und β -Form konnten also nicht getrennt werden. Hingegen existiert von allen bekannten Mesityloxyd-glyoxylestern auch eine kristallisierte dimere Form³⁾, welche mit FeCl₃-Lösung ebenfalls keine Färbung gibt. Der erwähnte n-Butylester ist das bekannte Insekten-Abhaltemittel (Repellent) „Indalon“⁴⁾. Sein UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 1) gibt annähernd den Kurvenzug der Dihydro- γ -pyron-Form.

Unter einem Insect-Repellent versteht man ein Mittel, welches vornehmlich die stechenden und krankheitsübertragenden Insekten von der damit eingeriebenen Haut abhält⁵⁾).

¹⁾ L. Claisen, A. **278**, 261 (1894).

²⁾ W. Dieckmann, B. **53**, 1772 (1920); **56**, 1527 (1923).

³⁾ W. Federlin, A. **356**, 258 (1907).

⁴⁾ Ford Kilgore, Development Corp., U. S. Pat. 2138540 (1938).

⁵⁾ V. G. Dethier, Chemical Insect-Attractants and Repellents, The Blakiston Company 1947, S. 201.

⁶⁾ G. Ed. Utzinger, Angew. Ch. **63**, 430 (1951).

Repellent-Wirksamkeit und Eigenschaften der hier und in den letzten Arbeiten¹⁾ beschriebenen Substanzen sind in Tab. 2 zusammengestellt. Darin sind neben denjenigen des bekannten Mückentestes an *Aedes aegypti* die Ergebnisse eines neu ausgearbeiteten Ameisentestes an *formica rufa* verzeichnet.

Die bekannten Repellent-Substanzen zeigen gegen Ameisen in diesem Test keine abhaltende Wirkung, ihr Gang auf dem getränkten Filterpapier wird lediglich mehr oder weniger beschleunigt und unruhig, so dass das bloße Betreten des Papiers zur Auswertung nicht geeignet ist. Zum Ausruhen bevorzugen die Ameisen hingegen die ungetränkte Hälfte des Filters, so sind Vergleichsmöglichkeiten gegeben, die in Zahlen ausgedrückt werden können. Jedes 3-sekundenlange Stehenbleiben einer Ameise auf einer der Papierhälften wird mit einem Strich, für Repellent- und Kontrollfilter gesondert, registriert und nach total 100 Strichen auf beiden Filterhälften zusammen, die Verhältniszahl der Striche auf dem Kontrollfilter zur Gesamtzahl 100, als Prozentzahl der abgehaltenen Ameisen oder die zu 100 ergänzende Zahl als Prozentzahl der nicht abgehaltenen Ameisen vermerkt.

Über die Einzelheiten der Testmethoden (Ameisentest, Mückentest) wird später berichtet werden. Die Zahlen der Mückenteste (*Aedes aegypti*) beruhen auf Ergebnissen des Schweizerischen Tropeninstitutes (Leitung Herr Prof. Dr. R. Geigy), welche 3–3½ Std. nach Einreiben der 25-proz. Lösungen in Isopropanol ermittelt und zu Vergleichszwecken von uns in Prozentzahlen umgerechnet wurden. Die in der achten Kolonne der Tab. 2 angeführten Toxizitäten haben nur relative Gültigkeit, da sie von der Versuchsanordnung abhängig sind. Die in der Kolonne eingetragenen Toxizitäten beziehen sich auf gefangengehaltene Ameisen und wurden nach 2stündiger Kontaktmöglichkeit und 24-stündiger Latenzzeit ausgezählt.

Wir danken Herrn Prof. Dr. T. Reichstein sowie den Herren P.D. Dr. M. Brenner und P.D. Dr. H. Dahn für wertvolle Anregungen und Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. ω, ω -Dimethyl-acryloyl-brenztraubensäure-diäthylamid (VII). *Kupfersalz*. In 400 cm³ Äther wurden 11,5 g Natriumdraht gepresst und innerhalb 2 Std. ein Gemisch von 49 g Mesityloxyd und 85 g Diäthylloxamidssäure-äthylester zugetropft. Der Äther erwärmte sich bis zum schwachen Sieden. Die Lösung wurde dabei dunkelbraun und trüb. Sie wurde abgekühlt und in eine Lösung von 50 g Kupferacetat in 400 cm³ Wasser gegossen. Das Kupfersalz fiel dabei pulverig aus. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Toluol wurden 65 g (45% d. Th.) feine, grüne Nadeln erhalten (Smp. 167,5–168,5°). Zur Analyse wurde 22 Std. bei 20° und 0,05 Torr getrocknet.

3,692 mg Subst. gaben 7,658 mg CO₂ und 2,220 mg H₂O

C₁₂H₁₈O₃NCu₂ (256,05) Ber. C 56,29 H 7,08% Gef. C 56,61 H 6,73%

Diese Kristalle wurden mit 500 cm³ Äther übergossen und mit 250 cm³ kalter 2-n. H₂SO₄ durchgeschüttelt. Die klare ätherische Lösung wurde vom Wasser getrennt, mit 2-n. KHCO₃, 2-n. H₂SO₄ und H₂O gewaschen, im Dunkeln über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bei 20° vom Äther befreit. (Licht und erhöhte Temperatur färben das Öl dunkel.) Der Rückstand kristallisierte in gelben Tafeln. Sie wurden zweimal aus Äther umkristallisiert (Smp. 60–61°). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 20° und 0,02 Torr getrocknet.

4,931 mg Subst. gaben 11,59 mg CO₂ und 3,75 mg H₂O

5,585 mg Subst. gaben 0,306 cm³ N₂ (23°, 746 Torr)

C₁₂H₁₉O₃N Ber. C 63,97 H 8,50 N 6,22%

(225,28) Gef. „ 64,14 „ 8,51 „ 6,20%

¹⁾ G. Ed. Utzinger, Helv. **35**, 1359 (1952); G. Ed. Utzinger & A. Hoelle, Helv. **35**, 1370 (1952).

Phenylhydrazon. Ein Gemisch von 0,5 g ω,ω -Dimethyl-acryloyl-brenztraubensäure-diäthylamid, 0,5 cm³ Phenylhydrazin, 1 cm³ C₂H₅OH wurde 14 Std. stehengelassen. Nach Zugabe von H₂O kristallisierte das Phenylhydrazon in hellgelben Nadeln. Es wurde dreimal aus Alkohol-Äther umkristallisiert (Smp. 141–142°). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 0,05 Torr und 20° getrocknet.

3,845 mg Subst. gaben 9,680 mg CO₂ und 2,680 mg H₂O

C₁₈H₂₅O₂N₃ (315,40) Ber. C 68,54 H 7,99% Gef. C 68,70 H 7,80%

5-Isobutenyl-pyrazol-3-carbonsäure-diäthylamid (X). 0,5 g ω,ω -Dimethyl-acryloyl-brenztraubensäure-diäthylamid (VII) wurden in 7 cm³ Äther gelöst, bei 0° tropfenweise mit 0,5 cm³ Hydrazinhydrat versetzt und 14 Std. stehengelassen. Anschliessend wurde mit 2-n. HCl, 2-n. Na₂CO₃ und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Ätherlösung eingedampft. Das verbliebene gelbe Öl bildete nach kurzer Zeit farblose Kristalle. Sie wurden dreimal aus CH₃OH-Äther umkristallisiert: Smp. 150–151°. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 75° und 0,05 Torr getrocknet.

3,922 mg Subst. gaben 9,370 mg CO₂ und 2,981 mg H₂O

1,881 mg Subst. gaben 0,322 cm³ N₂ (28°, 738 Torr)

C₁₂H₂₁ON₃ Ber. C 65,14 H 8,51 N 18,99%
(221,29) Gef. „ 65,12 „ 8,65 „ 18,85%

Cyclohexanon-(2')-yl-(1')-glyoxylsäure-diäthylamid (VIII). *Kupfersalz.* In einem 750-cm³-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Kühler und Thermometer wurde ein Gemisch von 49 g Cyclohexanon und 86,5 g Diäthylloxamidsäure-äthylester so langsam zu 11,5 g Natriumdraht unter 400 cm³ absolutem Äther zugetropft, dass die Temperatur nicht über 20° steigen konnte. Die Lösung färbte sich dabei langsam gelb und wurde trüb. Nach 2 Std. war das Eintropfen beendet. Anschliessend wurde die Lösung 14 Std. stehengelassen. Das Natrium war währenddessen unter Bildung des Natriumsalzes des Cyclohexanon-(2')-yl-(1')-glyoxylsäure-diäthylamides, welches sich in Äther rotbraun löste, verbraucht. Diese Lösung wurde auf ca. 500 cm³ Eis gegossen, die Ätherschicht noch zweimal mit je 100 cm³ Eiswasser ausgeschüttelt und abgetrennt. Der Wasserauszug wurde mit 300 cm³ Äther überschichtet, unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 6-n. H₂SO₄ kongosauer gemacht und noch dreimal mit je 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Anschliessend wurde der Ätherteil dreimal mit je 50 cm³ gesättigter KHCO₃-Lösung gewaschen und dann unter Eiszugabe mit 250 cm³ 2-n. NaOH das Na-Salz hergestellt. Die wässrige Salzlösung wurde in eine kalte, konzentrierte wässrige Lösung von 50 g reinem Kupferacetat langsam unter Rühren und Eiskühlung gegossen. Nach 14 Std. hatten sich dunkelgrüne Kristalle des Kupfersalzes an der Wand abgeschieden. Sie wurden abfiltriert und dreimal aus Aceton umkristallisiert (47,4 g, d.s. 37% d. Th.; Smp. 199–200°). Zur Analyse wurde 20 Std. bei 20° und 0,01 Torr getrocknet.

3,708 mg Subst. gaben 7,634 mg CO₂, 2,310 mg H₂O und 0,578 mg CuO

C₁₂H₁₈O₃NCu_{1/2} (256,05) Ber. C 56,29 H 7,08% Gef. C 56,18 H 6,97%

Freies Amid VIII. Dieses Kupfersalz wurde anschliessend mit 200 cm³ Äther versetzt, mit Eis gekühlt und bei 0° durch Schütteln mit der berechneten Menge 2-n. H₂SO₄ zerlegt. Die gelbe Ätherlösung wurde abgetrennt und die wässrige Phase nachher zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die gelben Ätherlösungen wurden mit 100 cm³ gesättigter KHCO₃-Lösung und 100 cm³ H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Zurück blieb ein rotes Öl (38 g). Aus 5 g dieses Öles kristallisierten nach 2 Monaten 2,3 g braune Nadeln, die nach viermaliger Umkristallisation aus Äther sich in hellgelben Nadeln abschieden und als Hydrat des Cyclohexanon-(2')-yl-(1')-glyoxylsäure-diäthylamides (Smp. 103–108°) erkannt wurden. Zur Analyse wurde 20 Std. bei 20° und 0,02 Torr getrocknet.

3,972 mg Subst. gaben 8,680 mg CO₂ und 3,022 mg H₂O

3,871 mg Subst. gaben 0,206 cm³ N₂ (24°, 736 Torr)

C₁₂H₁₉O₃N₂H₂O Ber. C 59,24 H 8,70 N 5,76%
(243,44) Gef. „ 59,63 „ 8,51 „ 5,92%

4,5,6,7-Tetrahydro-indazol-3-carbonsäure-diäthylamid (XI). 0,3 g Cyclohexanon-(2')-yl-(1')-glyoxylsäure-diäthylamid wurden in 5 cm³ Äther gelöst und mit 0,3 cm³ Hydrazinhydrat bei 0° langsam tropfenweise versetzt. Dabei schied sich ein schmieriger Niederschlag ab. Das Gemisch wurde mit 2-n. HCl, 2-n. Na₂CO₃ und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Ätherlösung eingedampft. Das verbliebene gelbe Öl kristallisierte in Nadeln. Diese wurden dreimal aus Essigester umkristallisiert (Smp. 176°). Zur Analyse wurde 14 Std. bei 0,02 Torr und 20° getrocknet.

3,930 mg Subst. gaben 9,400 mg CO₂ und 2,958 mg H₂O.

C₁₂H₁₉ON₃ Ber. C 65,13 H 8,65 N 18,99%
(221,29) Gef. „ 65,27 „ 8,42 „ 19,13%

6,6-Dimethyl-5,6-dihydro-γ-pyrone-1-carbonsäurehydrazid-hydrat. 0,5 g 6,6-Dimethyl-5,6-dihydro-γ-pyrone-1-carbonsäure-äthylester wurden in 10 cm³ Äther gelöst und mit 0,5 cm³ Hydrazin langsam tropfenweise versetzt. Anschliessend wurde der Äther und das überschüssige Hydrazin bei 15 Torr abgedampft. Zurück blieb ein gelbes Öl, das bald farblose Kristalle bildete. Diese wurden zweimal aus CH₃OH umkristallisiert (Smp. 177°). Zur Analyse wurde 2 Std. bei 20° und 0,001 Torr getrocknet.

3,612 mg Subst. gaben 6,420 mg CO₂ und 2,242 mg H₂O

C₈H₁₄O₂N₄ (198,23) Ber. C 48,47 H 7,12% Gef. C 48,50 H 6,95%

Wasserfreies Cu-Salz des Mesityloxyd-glyoxylsäureäthylesters. 1,0 g grasgrünes Hydrat des Kupfersalzes wurden 5 Tage im Exsikkator über H₂SO₄ aufbewahrt. Dabei bildete sich eine ockergrau gefärbte Form, Smp. 166–167°, welche jedoch an der Luft sofort wieder in die grasgrüne Form überging. — Zur Analyse wurde 5 Std. über P₂O₅ bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.

4,648 mg Subst. gaben 8,940 mg CO₂ und 2,450 mg H₂O

C₁₀H₁₃O₄Cu_{1/2} (229,00) Ber. C 52,45 H 5,73% Gef. C 52,49 H 5,90%

Die Analysen wurden in unserem Mikrolabor (Leitung E. Thommen) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden auf einem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU, von Herrn Dr. P. Zoller aufgenommen.

Zusammenfassung.

Diäthyloxamidsäureester wurde mit Mesityloxyd resp. Cyclohexanon kondensiert und lieferte dabei ω,ω-Dimethyl-acryloyl-brenztraubensäure-diäthylamid (VII) resp. Cyclohexanon-(2')-yl-(1')-glyoxylsäure-diäthylamid (VIII). VII konnte nicht analog den entsprechenden Estern in das isomere Dihydro-γ-pyronderivat übergeführt werden.

Es wird eine Übersicht der Repellent-Wirksamkeit und Eigenschaften der neuen Diäthylamide gegeben.

Curriculum vitae.

Am 14. Dezember 1921 wurde ich, *Alfred Kurt Hoelle*, deutscher Staatsangehöriger, als Sohn des Dr. Wilhelm Hoelle, Chemiker, und der Cäcilie, geb. Meister, in Grenzach/Baden geboren. Mein Vater starb 1944.

Nach dem Besuche der Volksschule Grenzach trat ich im Jahre 1932 in das Humanistische Gymnasium in Lörrach ein, wo ich im Januar 1940 das Maturitätszeugnis erhielt. Im Winter 1943/44 studierte ich ein Semester Chemie an der Universität Freiburg. Ab November 1945 bis Mai 1947 setzte ich dort mein Studium fort und besuchte während dieser Zeit die Vorlesungen und Kurse folgender Herren Dozenten: Prof. Dr. Brauer, Prof. Dr. W. Fischer, Prof. Dr. Gentner, Prof. Dr. R. Mecke, Prof. Dr. H. Schneiderhöhn, Prof. Dr. H. Staudinger, Prof. Dr. E. Steinke.

Seit 12. Mai 1947 bin ich an der Universität Basel immatrikuliert. Neben dem Vorexamen in organischer Chemie im Juni 1949 bestand ich die Nebenfachexamina: Physikalische Chemie bei Herrn Prof. Dr. W. Kuhn (Juli 1948); Physik bei Herrn Prof. Dr. P. Huber (Mai 1950); Nationalökonomie bei Herrn Prof. Dr. E. Salin (Dezember 1951).

Im August 1949 begann ich die Arbeiten an der vorliegenden Arbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein und Herrn Dr. G. E. Utzinger.

Im Verlauf meiner Studien in Basel nahm ich an den Vorlesungen und Übungen folgender Herren Dozenten teil: Prof. Dr. T. Brogle, Dr. H. Dahn, Prof. Dr. H. Erlenmeyer, Prof. Dr. C. Grob, Prof. Dr. P. Huber, Prof. Dr. H. Kuhn, Prof. Dr. W. Kuhn, Prof. Dr. E. Miescher, Prof. Dr. T. Reichstein, Prof. Dr. E. Rothlin, Prof. Dr. E. Salin, Prof. Dr. E. Schlittler, Prof. Dr. V. Wagner, Prof. Dr. R. Wizinger.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle allen meinen hochverehrten Lehrern für das mir entgegengebrachte Wohlwollen zu danken. Insbesondere gilt mein Dank meinem Lehrer, Herrn Dr. G. E. Utzinger, der mir die Anregung zur vorliegenden Arbeit gab und mich durch sein stets bewiesenes Interesse und seine wertvollen Ratschläge unterstützte. Vor allem möchte ich auch Herrn Prof. Dr. T. Reichstein für sein Wohlwollen und sein gütiges Entgegenkommen danken.

